

# Hypertension

الضغط المرتفع (2)

فيما يلي شرح موجز عن آلية ارتفاع ضغط الدم

→ You have to know that in your Brain there are 3 centres that control both heart rate, & Blood vessel tone

→ those centres are :

- ① Cardiac accelerating centre (CAC)
- ② Cardiac inhibitory centre (CIC)
- ③ Vasomotor centre

Any change in BP is felt  
& returned back to normal  
as follows

in case of ↑BP

in case of ↓BP

→ this ↑BP is felt by baroreceptors which send impulses to CNS to :

- ① stimulate CIC → ↓HR
- ② inhibit CAC → ↓HR
- ③ inhibit Vasomotor centre to ↓ contractility → vasodilation → ↓PR → ↓BP

→ this ↓BP is felt by baroreceptors which send impulses to CNS to :

- ① stimulate CAC → ↑HR
- ② inhibit CIC → ↑HR
- ③ stimulate vasomotor centre to ↑ contractility → vasoconstriction → ↑PR → ↑BP

→ ↑renin secretion by Kidney → ↑Ang II → vasoconstriction → ↑PR → ↑BP

→ ↑Aldosterone → ↑Na<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O retention → ↑Blood volume → ↑COP → ↑BP

normal ↑ & ↓ BP mechanisms are physiological in case of pathological ↑ & ↓ BP. mechanisms



# HYPERTENSION

مرض ارتفاع الضغط

1

Definition :

It's a chronic state of elevated Blood pressure (BP)

\* where systolic BP becomes  $> 140 \text{ mmHg}$

Diastolic BP  $> 90 \text{ mmHg}$

طبعاً أيضاً عارقاً له الطبيعي يكون  $120 \text{ mmHg} / 80$

من أقسامه إلى chronic و acute ؟

من أقسامه إلى طبيعي جداً إلى الواسع جداً أو يخاف إلى ضغط مرتفع

in case of sympathetic stimuli

وهو ليس hypertension حاداً

منه إلى hypertension إلى الواسع يبقى ضغط مرتفع دائماً على حدٍ ما وهو

مرتفع ومفوض أي حالة مزمنة stable even in case of rest, digest

طبيب ممكن تقول لنا إلى أي مكان يرفع الضغط ؟

Answer :

③ main reasons :

① Cardiac output (in systolic BP only)

② Peripheral resistance (in Both systolic, diast)

③ Blood viscosity.

من حيث كونه مستقلاً أو مرتبطاً بأمراض أخرى  
إلى كونه مرتبطاً بأمراض أخرى

حاضر من حيث الارتفاع



نفسه الكلام على مثال كلنا ينشوقه في الحياة من خرطوم المياه

من أنت لو ركب خرطوم المياه في الحنفية و من تحتها شوية صغير  
من المياه منقطع من الخرطوم شوية شوية من الراجعة  
لكم لو فتحت الحنفية جامد من المياه منقطع من الخرطوم يضبط شوية

→ the same in (COP) → when ↑ → increases the pressure  
on walls of aorta in each systole (heart contractn)  
causing ↑ in systolic BP

طبعاً ماوش دعوة بالـ diastolic BP

ترجع للخرطوم من لو ضيقته الخرطوم شوية من المياه منقطع بسرعة  
أكثر من يعني يضبط أعلى

→ the same in peripheral resistance → blood flow (ff) from left  
ventricle (big chambre) to aorta (smaller in size)  
to arterioles (very small)  
if arterioles are constricted (كأنه ضيقة) the peripheral  
resistance will ↑ Greatly → causing ↑ in Both systolic,  
diastolic BP

<p>→ Systolic BP is affected by PR, COP Diastolic BP " " only by PR</p>
-----------------------------------------------------------------------------

→ Blood viscosity is a minor effect.

وقطعوا نفسهم كالمصم كانوا في المحاضرة الخامسة وقالوا إن الكورة  
لم تقطعوا لكن هاتينهم لم ما تعرف معانهم ونسرحهم



## الكلمة الأولى

### \* Preload :

→ it's the venous return

→ End diastolic Volume (EDV)

يعني إيه ؟

→ يعني ال heart لما relaxation من الدم يرجع له و بيتسلى بالدم حتى لحظة ال contraction  
→ كمية الدم اللي رجعت لل heart حتى لحظة ال contraction هي دي اللي بتسمى preload أو EDV أو venous return

هل يتحكم على حاجة معينة ؟

→ نعم من يتحكم على ال venous vasoconstriction يعني ال vasoconstrictor بتاتك ال veins اللي مرجعة الدم للقلب  
→ لو حصل ال veins دي vasoconstrictor من الدم من هيقدر يرجع للقلب كثر و ال preload هيقول

طبع هو ال preload لما يزيد من دي حاجة كبيرة ؟

→ نعم من حد معين → yes to a certain limit

لأنه لو زاد قوى القلب من هيقدر يضخ كل الدم ده و هيجعل heart failure  
ولو قل قوى القلب هيقدر يضخ دم قليل قوى ف هيزود ضربات القلب و archythmia  
→ as Preload ↑ → CO ↑

### \* After Load :

والكلمة الثانية

→ it's power needed by heart muscle to pump the blood against aortic resistance

→ We can call it load of arterial Blood pressure.



لماذا يابسه؟

يعني القوة التي القلب يحتاجها لضخ الدم من الـ left ventricle  
و يضخه في الـ aorta

هو الدم يمشي من جهة لجهة عن طريقه؟

ما أكبر عن طريقه الـ pressure difference  
يعني ضغط الدم لازم الـ pressure في الـ ventricle يبقى أعلى الـ pressure  
في الـ aorta

و ضغط أعلى الـ pressure في الـ ventricle لازم أبدا مجهود أو power  
من الـ pressure في الـ aorta على أن أي مجهود على أي  
الـ heart ضغط أعلى الـ pressure داخل الـ ventricle وأي وأي الـ pressure  
التي جوه الـ aorta

و طبعا الـ pressure في الـ aorta يبقى على الـ Peripheral resistance

arterial vasoconstriction, $\rightarrow$ $\uparrow$ PR $\rightarrow$ $\uparrow$ Afterload	
Venous vasoconstriction, $\rightarrow$ $\uparrow$ Preload	

## ② Classification of hypertension

① according to severity

mild moderate Severe malignant

② according to cause (etiology)

Primary  
Genetic + Mat + stress  
Secondary  
renal disease Endocrine disease CVS disease

ولا أقول من كل واحدة كلمة ورد نظاما من مقياس ريفي كير هذا



## (a) According to Severity of elevated BP :

- i) mild :  $140 - 159 \text{ mmHg} / 90 - 140 \text{ mmHg}$   
 $120 - 130 \text{ mmHg} \rightarrow \text{prehypertension}$  وهو كالم زحام د لوقت
- ii) Moderate :  $160 - 179 / 105 - 115$
- iii) Severe :  $180 / 120$
- iv) Accelerated & malignant :  $> 180 / 120$

الأرقام دي بيتحت زحام  
 ص د لوقت هنالك طريقة ثانية

- i) prehypertension  $\rightarrow 120 - 130 /$
- ii) Stage 1  $\rightarrow 140 - 160 /$
- iii) " 2  $\rightarrow > 160 /$
- iv) " 3  $\rightarrow > 180 /$

## (b) According to cause (etiology) :

### (i) Primary (essential) hypertension :

- $\rightarrow$  in this case  $\rightarrow$  the cause is unknown
- $\rightarrow$  it represents 90% of hypertensive patients. للأسف
- $\rightarrow$  Scientists suggested some possible reasons for this type of hypertension وتملا تلو كالم زحام دل

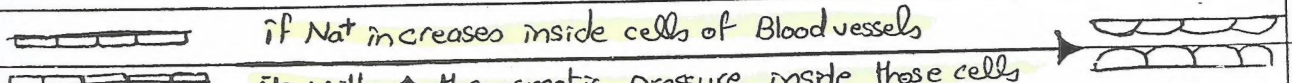


These factors are : (a) Genetic Factors

• الجينات الوراثية هي من بين العوامل التي تسبب ارتفاع ضغط الدم

(b) abnormal  $\text{Na}^+$  conc. in vessels' cells

→ causing swelling, Narrowing of vessels →  $\uparrow \text{PR}$  →  $\uparrow \text{BP}$

if  $\text{Na}^+$  increases inside cells of Blood vessels  
  
 it will  $\uparrow$  the osmotic pressure inside these cells  
 ∴ absorbs  $\text{H}_2\text{O}$  to inside  
 ∴ those cells swell →  $\downarrow$  diameter of Blood vessels

(c) hyperactivity of hypothalamic circulating

response → frequent or prolonged period of vasoconstriction

• استجابة الجسم للضغط المرتفع (stress) تؤدي إلى تقلص الأوعية الدموية لفترات طويلة مما يسبب ارتفاع ضغط الدم  
 hypertension ← prolonged periods of vasoconstriction →  $\uparrow \text{BP}$

## (II) Secondary (symptomatic) hypertension

→ in this case → the cause is known

ارتفاع ضغط الدم الثانوي ← ناتج عن مرض معين

→ the Cause may be :

(a) Renal disease → any disease causing renal ischemia or  $\downarrow$  in renal mass

• مرض الكلى → انخفاض تدفق الدم إلى الكلى → انخفاض كتلة الكلى  
 ↓ Blood flow →  $\downarrow$  Blood flow

\* release of renin which converts angiotensinogen to angiotensin I then to angiotensin II → causes vasoconstriction of efferent arterioles







- 9 -

hypertension ۱۱ علت ۱۱ classification ۱۱ risk factors ۱۱

وتحالا نشوف مع بعض مشاكل الـ hypertension من بعض المشاكل من في الضغط نفسه  
من المشكلة في البلاوي المترتبة عليه

② Atherosclerosis of Blood vessels :

Here  $\rightarrow$  when BP is  $\uparrow$   $\rightarrow$  sheer force is  $\uparrow$   
this may cause injury of Blood vessels intima (vascular intima)  
& consequently  $\rightarrow$  precipitation of atherosclerotic plaques causing  
atherosclerosis  
as a consequence  $\rightarrow$   $\uparrow$  PR  $\text{GL} \rightarrow$  &  $\uparrow$  risk of intravascular thrombosis

- ايه القرون؟

١١ B.V. سهل آوى اىها يترسب عليها اى fats وينتسب  
 atherosclerotic plaques من رى يتسببها B.V. اكتر وتزود ال PR اكتر وتنقل  
 ال B.V. سهل آوى يحد بها thrombosis.

This thrombosis may block  $\rightarrow$  coronary artery  $\rightarrow$  cardiac infarction or angina.  
 $\rightarrow$  brain artery  $\rightarrow$  stroke



(b) ↑ Work load on The heart :

as we said before → venous vasoconst. → ↑ Preload  
→ arterial vasoconst. → ↑ afterload

∴ heart carries out a hard work in chronic hypertension  
→ if not treated → the heart muscle will suffer from fatigue

→ in this case → COP will be ↓ till it becomes less than venous return

→ this case is called heart failure

(c) ↑  $O_2$  Consumption of heart :

→ The hard work of heart muscle needs  $O_2$  coming from coronary artery.

→ if cardiac work becomes higher than coronary flow coronary insufficiency occur which causes myocardial infarction, angina.

(d) Degenerative changes :

→ Blood vessels (thin) → may not withstand the ↑BP resulting in rupture → bleeding.

↓  
in brain for example → causes stroke.

clinical classification of hypertension and its complications



# Sympatholytic Drugs

## ① $\alpha_1$ Blocker

- \*  $\alpha$  Blocker  $\rightarrow$  Phentolamine
- $\alpha_1$  Blocker  $\rightarrow$  Prazosin
- \* Block Post-synaptic Receptor  $\rightarrow$  so NE bind  $\alpha_2$  (pre-synaptic)  $\rightarrow$
- $\downarrow$  release NE  $\rightarrow$  Vaso-dilat
- $\rightarrow \downarrow$  PR  $\rightarrow \downarrow$  BP

## ② $\beta_1$ Blocker

- \*  $\beta$  Blocker  $\rightarrow$  Propranolol
- $\beta_1$  Blocker  $\rightarrow$  Atenolol
- \*  $\downarrow$  Contractility  $\rightarrow \downarrow$  CO  $\rightarrow \downarrow$  PR  $\rightarrow \downarrow$  BP
- \*  $\downarrow$  renin secretion  $\rightarrow \downarrow$  A II  $\rightarrow$  vasodilation  $\rightarrow \downarrow$  PR  $\rightarrow \downarrow$  BP

## ③ $\alpha_1, \beta$ Blocker

Labetalol

## ④ $\alpha_2$ Stimulant

- \* clonidine
- \*  $\alpha$  methyl DOPA
- $\rightarrow$  bind  $\alpha_2$  pre-synaptic  $\rightarrow \downarrow$  NE release  $\rightarrow$  Vasodi  $\rightarrow \downarrow$  PR  $\rightarrow \downarrow$  BP
- $\rightarrow$  Post-synaptic inhibition

## ⑤ Ganglionic Blocker

- \* Trimethaphan
- $\rightarrow$  Block Para-symp. ganglia (constipation, blurry vision) and sym. ganglia (Postural hypotension)

## ⑥ Neuronal depleting Agent

- \* reserpine  $\rightarrow \downarrow$  NE storage
- \* Guanethidine  $\rightarrow \downarrow$  NE release



→ Treatment is surely with antihypertensive drugs

## ④ classification of Antihypertensive Drugs

- |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <p>① Sympatholytic drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓐ adrenergic blockers</li> <li>Ⓑ <math>\alpha_2</math> stimulant</li> <li>Ⓒ Ganglionic blockers</li> <li>Ⓓ neuronal depleting agents</li> </ul> | <p>② Diuretics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓐ Thiazides</li> <li>Ⓑ Loop diuretics</li> <li>Ⓒ <math>K^+</math> sparing diuretics</li> </ul> | <p>③ Vasodilators</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓐ oral &amp; parenteral</li> <li>Ⓑ <math>Ca^{+2}</math> channels blockers</li> </ul> | <p>④ ACE inhibitors</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|

و علاج ارتفاع ضغط الدم مع الأدوية التالية:

### ① Sympatholytic drugs

#### Ⓐ Adrenergic receptor Blockers

- $\alpha_1$  Blockers
- $\beta_1$  Blockers
- Combined  $\alpha_1, \beta_1$  Blocker.

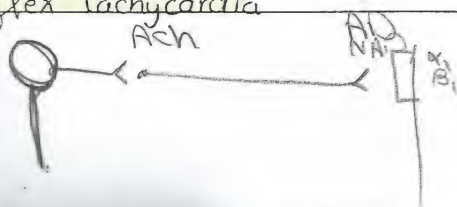
i)  $\alpha_1$  adrenergic blockers :

examples : \* phentolamine ( $\alpha$  blockers) \* prazosin ( $\alpha_1$  blocker)

→ prazosin → blocks  $\alpha_1$  postsynaptic receptor → NE in synapse binds to  $\alpha_2$  presynaptic receptor causing ↓ in NE release

→ this causes vasodilatation → ↓ PR → ↓ BP → felt by baroreceptors which send impulse to cardiac acceleratory centre (CAC) in CNS which causes reflex tachycardia

↓ BP ← انخفاض ضغط الدم





## ii) $\beta_1$ adrenergic Blockers :

- examples : \* propranolol ( $\beta$  Blocker) \* atenolol ( $\beta_1$  Blocker)
- They cause  $\downarrow$  in BP by 2 mechanism :

(a)  $\beta_1$  Block of heart receptors  $\rightarrow$   $\downarrow$  CO<sub>P</sub> by bradycardia

(b)  $\beta_1$  block of kidney receptors  $\rightarrow$   $\downarrow$  renin release

$\rightarrow$   $\downarrow$  angiotensin II which causes vasoconst. of efferent arterioles

$\rightarrow$   $\downarrow$  PR

$\rightarrow$   $\downarrow$  BP

## iii) Combined $\alpha, \beta$ adrenergic Blockers :

- example : \* Labetalol

## (B) $\alpha_2$ stimulants

- examples : \* clonidine \*  $\alpha$ -methyl dopa  
(prodrug  $\rightarrow$  in body  $\rightarrow$   $\alpha$ -methyl NE)

- Those are  $\alpha_2$  selective agonists that  $\downarrow$  Sympathetic activity by 2 mechanisms :
  - (1) Presynaptic inhibition (peripherally)
  - (2) Postsynaptic " (centrally (CNS))
- $\rightarrow$   $\downarrow$  CO<sub>P</sub>



They are powerful blood pressure lowering drugs

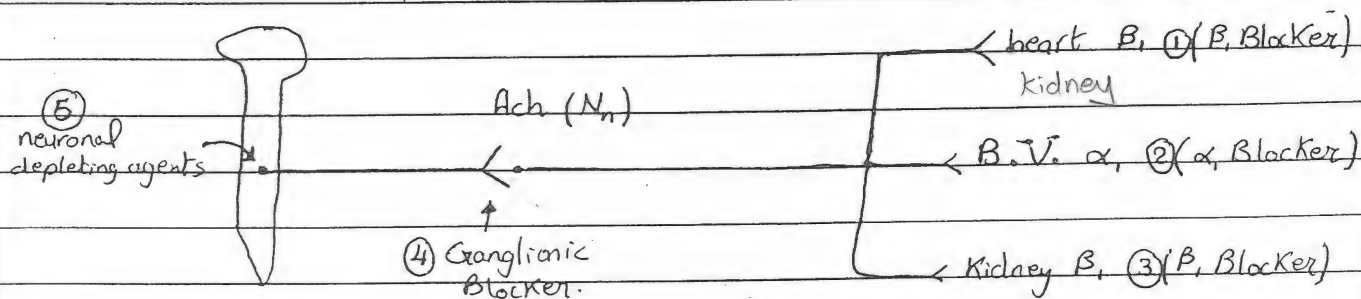
But have several adverse effects due to parasympathetic block (constipation, blurred vision, impotence), Sympathetic Block (orthostatic or postural hypotension)

(d) Neurotoxic depleting agents

\* Guanethidine

- They act by depleting the adrenergic terminal from its norepinephrine (reserpine), Block release of these stores (Guanethidine).

وهي رصمة تلم كل ال sympathetic وطبقاً لما عارفين من طابع في الرسم  
ه ألب هتتروني drugs



⑥  $\alpha_2$  Stimulants.

⑦  $\alpha, \beta$  non selective  
Blockers

Diuretics. و كذا ال sympatholytics خاضع لآلية عملها في تقليل لزوجة الدم



## 2 Diuretics

### Thiazides

- Safe, effective, well Tolerated, inexpensive
- ex hydrochlorothiazides  
cyclopenthiiazides  
indopamide
- M.O.A Block  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  reabsorption in cortical diluting segment in Distal Tubules
- $\downarrow \text{BP vol} \rightarrow \downarrow \text{COP} \rightarrow \downarrow \text{BP}$
- \* Naturetic effect
- $\downarrow \text{Na}^+$  conc. inside cell of BVs
- $\downarrow \text{size} \rightarrow \downarrow \text{PR} \rightarrow \downarrow \text{BP}$
- S.E :- 1) hyperglycemia  
2) hyperuricemia  
3) hypokalemia
- C.I :- Drug interaction
- 1) diabetic patient
- 2) gout patient
- 3) digitalis

### Loop Diuretics

- ex Furosemide  
Torsemide  
Ethacrynic acid
- effect as anti hypertensive drug only in patient with renal insufficiency and  $\uparrow$  Blood vol.
- M.O.A
- as sulfonamide & reabsorption of  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  in ascending loop of Henle (Thick)
- $\uparrow$  elimination of  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{HCO}_3^-$
- S.E
- hypokalemia - hypocalcemia
- hypomagnesemia - hyponatremia
- Hyperuricemia - damage glu.
- Tolerance - at toxic dose
- Drug interaction
- Furosemide + ototoxic drug  $\rightarrow \uparrow$  ototoxicity
- Furosemide + digitalis  $\rightarrow \uparrow$  digitalis toxicity
- furosemide  $\rightarrow \uparrow$  lithium level
- C.I
- prostatic hyperplasia
- gout patient
- digitalis

### Potassium Sparing diuretics

- ex Spirinolactone  
Amiloride - Triamterene
- weak diuretics used in combination with other diuretics to antagonize hypokalemia effect
- M.O.A of spironolactone :-
- in collecting ducts Act as competitive antagonist at aldosterone  $\text{R}_s$  as aldosterone like structure
- Block aldosterone R
- Block  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  Pump
- ①  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$   $\text{Na}^+$  channel
- ②  $\text{Na}^+$  out and  $\text{K}^+$  influx by  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  Pump
- ③  $\text{K}^+$  in collecting lumen by  $\text{K}^+$  channel
- $\uparrow$  reabsorption of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$
- $\uparrow$  out of  $\text{K}^+$ ,  $\uparrow$   $\text{Mg}^{++}$
- $\uparrow$  excretion of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$
- M.O.A of Amiloride, Triamterene
- Block  $\text{Na}^+$  channel on collecting duct
- $\uparrow$   $\text{Na}^+$  reabsorption
- S.E
- ① 5% of III patients  $\rightarrow$  hyperkalemia (Diabetic - old)
- ② 10% of III patients  $\rightarrow$  gynecomastia
- Drug interaction
- in combination  $\rightarrow$  hyperkalemia
- C.I
- in Renal failure -



تأثيره على إعادة امتصاص  $H_2O$  و  $Na^+$  II  
 reabsorption,  $H_2O$  II &  $Na^+$  II  
 reabsorption, inhibition II

## ② Diuretics

① Thiazides

② Loop diuretics

③ Potassium sparing diuretics

### ① Thiazides

i) properties, examples

ii) Mechanism of action

iii) side effects

iv) interactions, contraindications

#### i) Properties & examples :

\* effective

\* Safe

\* well tolerated

\* inexpensive

examples :

\* hydrochlorothiazides

\* indapamide

\* cyclopenthiazide

#### ii) Mechanism of action :

\* They block  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $H_2O$  reabsorption in cortical diluting segment, distal tubule.

so net effect is salt,  $H_2O$  loss  $\rightarrow$   $\downarrow$  blood volume  $\rightarrow$   $\downarrow$  COP  $\rightarrow$   $\downarrow$  Systolic blood pressure.

\* on continued treatment  $\rightarrow$   $\downarrow$   $Na^+$  inside cells of Blood vessels

so those cells lose  $H_2O$ ,  $\downarrow$  in size  $\rightarrow$  vasodilatation  $\rightarrow$   $\downarrow$  PR  $\rightarrow$   $\downarrow$  BP.

This is called natriuretic effect



iii) Side effects :

الذكورة قالت هو لا تحفظ إلا الحاجات التي

آلية mechanism للأكسدة

11. interaction, 12. contraindication, 13. nausea, 14. vomiting, 15. diarrhea

الفصل الثاني من ملهات لزهة

① hyperglycemia  $\rightarrow$  causes disturbance in effect of oral antidiabetic drugs & contraindicated w/ diabetic patients

② hypokalemia  $\rightarrow$  increase risk of digitalis side effect  
(corrected by  $K^+$  sparing diuretics)  $\rightarrow$  angina II

& contraindicated w/ patients w/ existing ECG alterations as it may cause arrhythmia.

③ hyperuricemia  $\rightarrow$   $\infty$  contraindicated w/ gout patients

iv) Drug interaction, Contraindication :

④ disturbance of effect of oral antidiabetic drugs.

⑥ increase risk of digitalis side effects.

(c) Reinforce Lithium toxicity by reducing ( $\downarrow$ ) renal clearance. ans  
(5)

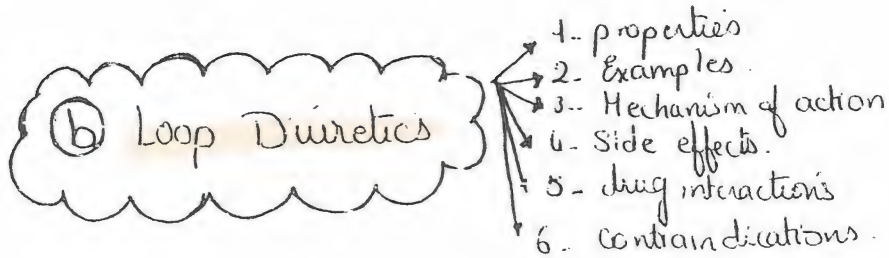
& contraindicated with patients with ECG alteration, diabetic patients, gout patients.

هو الكلام سهل ولتيت هو أنا آسف، إن تعبتكم بخطي بس فعلاً أنا صني  
شايقة هم التعت هو آسف تاني/ويلا بينا تكلم بالخط الجميل وتستريحوا  
هم خطي (نكش الفراخ)



-16-

تعالوا نشوف تاني نوع دى diuretics :



## 1] Properties :

\* It is the most powerful diuretic (cause 15-25% of  $\text{Na}^+$  excretion)

\* They are relatively ineffective as - antihypertensive drugs except in patients with renal insufficiency or significant elevation of blood volume.

يعنى بيقللوا الضغط بس فى حالة اى كفاية renal insufficiency او زيادة كبيرة فى blood volume . طب ليه ؟

This lack of chronic effect is due to their lack of arterial dilator activity.

## 2] Examples :

- \* Furosemide
- \* Torasemide
- \* Ethacrynic acid.



### [3] Mechanism of Action:

\* Furosemide is a sulfonamide diuretics  
→ its effect is based on the ↓ of reabsorption of  $\text{Na}^+$  &  $\text{Cl}^-$  in the ascending limb of loop of Henle (thick part)

Loop diuretics ← فوسميد

\* also → ↑ elimination of  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  & bicarbonates  
side effects ↓ (hypo-) (hypokalemia) (hypomagnesemia) (hypocalcemia) (metabolic alkalosis)

### [4] Side effects:

- \* Hypokalemia (but less than thiazides)
- \* Hyponatremia
- \* Hypomagnesemia
- \* Hyperuricemia
- \* Impaired glucose tolerance

Damage

(↓K)  
\* Hypokalemia & Hypomagnesemia (↓Mg) → ↑ the risk of dangerous arrhythmia.

\* High dose of furosemide is ototoxic (so can't be used with other ototoxins)



## [5] Drug Interactions :

1 - The risk of ototoxicity  $\uparrow$  when furosemide is used together with aminoglycosides or Cefaloridine

2 - Hypokalemia induced by furosemide  $\uparrow$  the risk of toxicity of digitalis  
هشاشة العظام لا تأخذ الـ angina ← اعرفها كده بس دلوقت

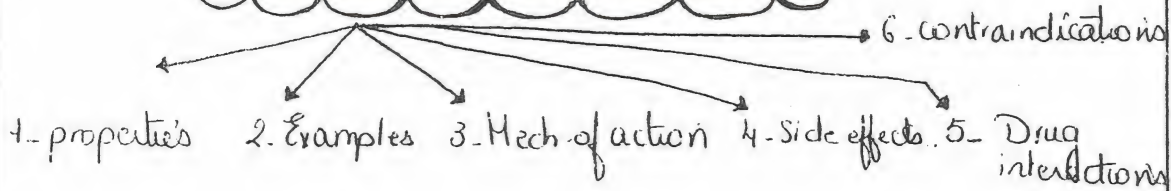
3 - furosemide also  $\uparrow$  lithium level (like other diuretics)

## [6] Contraindications :

\* In case of Prostate hyperplasia (as it may cause urine retention)



## © Potassium sparing diuretics



يا نسيو واحدة واحدة كده ٥٥٥

### 1 Properties :

\* They are relatively weak and are most often used in combination with other diuretics to antagonize the hypokalemia

هنشوف في ال MOA انه هيزود ال exaction بتاع ال  $\text{Na}^+$  وبالتالي هيقفل الصلح بين من غير ما اكسب بتقيد ال  $\text{K}^+$  ←  
علشان كده بيستخدموه مع الانواع التانية من ال diuretics اللى  
بيقتل ال  $\text{K}^+$  ← لان كده هيزود ال effect (لان ال diuretics)  
وفي نفس الوقت عوّضت  $\text{K}^+$  ال  $\downarrow$  هنفهم كل ده اكثر في  
ال Mechanism of action ← اوبوا تعلقوا ٥٥٥٥

### 2 Examples :

- \* spironolactone
- \* Amiloride
- \* Triamterene



### [3] Mechanism of Action :

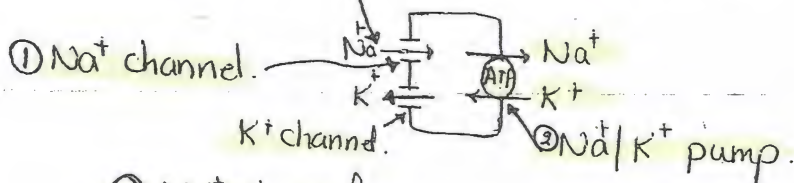
قبل ما نشوفها دي ٥٥٥ هتدرس مع بعض شوية كده وبعدين  
نعرف الـ Mechanism of Action علشان الدنيا تبقى ماشية كويس  
ونبقى فاهمين حلوه ٥٥٥٥

\* الاول لازم نتبع عارف ان النوع ده من الـ distal collecting ducts بيستغل  
على الـ Collecting ducts.

\* بيموا بقى ← فن الـ collecting ducts بيحصل حاجتين في  
الـ epithelium علشان يحصل reabsorption الـ  $\text{Na}^+$



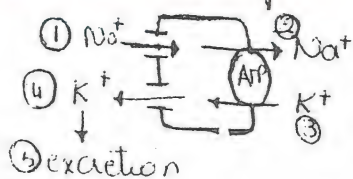
ده شكل الـ collecting ducts هتأخذ  
منها خلية واحدة تشرح عليها ٥٥٥



①  $\text{Na}^+$  channels

\* اول حاجة عندنا على الخلية هي الـ

← دي بتدخل الـ  $\text{Na}^+$  الموجود هو الـ collecting duct جوه الخلية  
وبعدين بيجي دور الـ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase pump ← دي هتأخذ الـ  $\text{Na}^+$  اللى  
دخل هو الخلية ده وتطلع بين وتدخل مكان  $\text{K}^+$  و بكرة بيق  
الـ  $\text{Na}^+$  حطاه reabsorption والـ  $\text{K}^+$  دخل هو الخلية  
ويطلع عن طريق الـ  $\text{K}^+$  channels لداخل الـ collecting duct وبعدين



← excretion ← بينا هتبقى كده ←

← جميل كده ٥٥٥٥



طبيب ٥٥٥٥ حاجة كمان لازم تبقي عارفها ← ان ال  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump  
 دي ← المسئول عن انه يبعثها هو ال aldosterone hormone  
 وهو ال بيشتغلها عن طريق انه بيبيست في aldosterone receptors  
 و يخليها تشتغل ٥٥٥٥ ال receptors دي اغلبها موجود  
 في ال distal tubules ، لكنها موجودة برده في ال collecting ducts  
 واحنا هنا ← ملناش دعوة غير بار receptors ال في ال collecting ducts

\* طب ٥٥٥٥ احنا كده خلاص عرفنا ايه ال بيحصل في الطبيب  
 ← تعالوا نشوف بقى ال Mechanism of action بتاع الادوية  
 بتاعنا ← هتلاقوها سهلة اوى ٥٥٥٥ يلا بينا  
 نشوف الاول ال :

### \* Spironolactone :

It is synthetic steroid with aldosterone like structure → ∴ It acts as a competitive antagonist at aldosterone receptors.

يعني هيتخانقوا على ال receptor ← بينا من ال ال هبيست  
 ال Spironolactone هو ال هبيست في الآخر ويقتل  
 ال receptors دي ←

∴ block the action of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump → ↓ reabsorption of  $\text{Na}^+$  &  $\text{H}_2\text{O}$  → ↑ excretion .  
 also keeps  $\text{K}^+$  out → not excreted → saved .

∴ Spironolactone inhibits  $\text{Na}$  &  $\text{H}_2\text{O}$  reabsorption while sparing (= saving) potassium & Magnesium metabolism.



\* The most important of these receptors are situated in the distal portion of renal tubules.

\* The optimal effect is dependant on sufficient  $\text{Na}^+$  supply in the distal portion of the renal tubules as it can be observed in thiazide etc.

بعض لما يافيه مع ال thiazide ← ال thiazide  
ال reabsorption يتاع ال  $\text{Na}^+$  في ال distal tubules ←  
ده ده يوصل لل collecting ducts ← هتجسب أدا  
ال  $\text{K}^+$  sparing diuretics

كده شفا ال spironolactone بيشتغل ازاى ←  
طب الادوية الثانية هتشتغل ازاى ؟!

### \* Amiloride & Trimetazene

دول بق هيشغلوا على ال  $\text{Na}^+$  channels اللى في ال collecting ducts  
← ارجعوا للرسمه وافتكروا ايه دي ←  
لما بيغلوها ← يبقى مش هتغل ال  $\text{Na}^+$  جوه الخلية  
→ ↓  $\text{Na}^+$  reabsorption → ↑ excretion → ↓ hypertension

gynecomastia

#### [4] Side Effects :

علامات الانوثة

\* In long run → gynecomastia occurs in more than 10% of patients treated with spironolactone.

\* Also, 5% of treated patients suffer from hyperkalemia (especially if renal functions are impaired, in diabetics & the elderly)

#### [5] Drug Interactions:

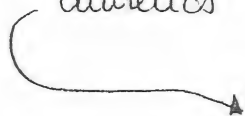
\* Concomitant administration of other potassium sparing diuretics (as amiloride & Triamterene) with Spironolactone. Also potassium salts and ACE inhibitors → can cause dangerous hyperkalemia.

#### [6] Contraindications:

For any form of advanced or quickly progressing renal failure.

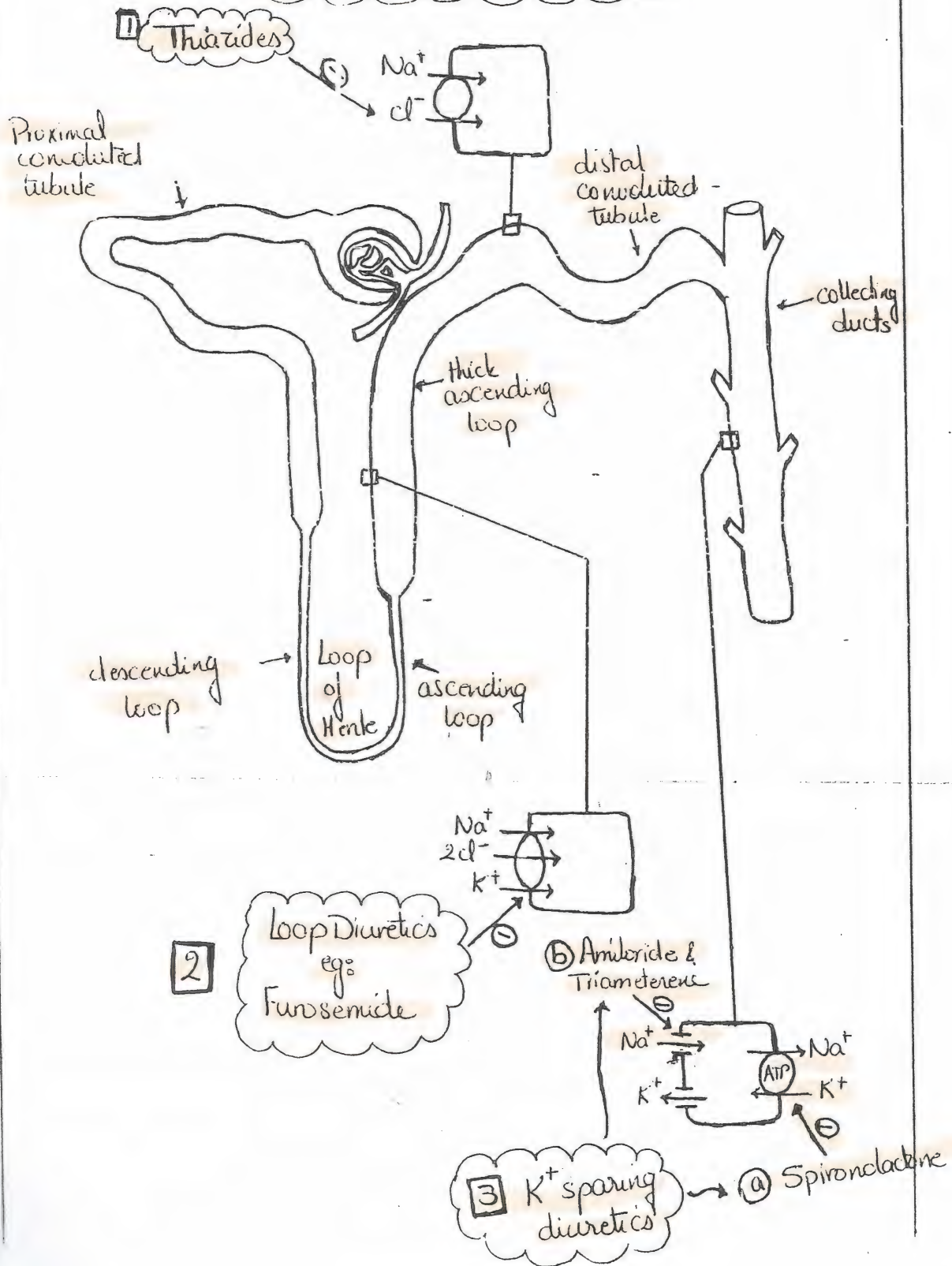
diuretics

تأكلوا شايون رسة تجتلك في ال





# Sites of action of Diuretics

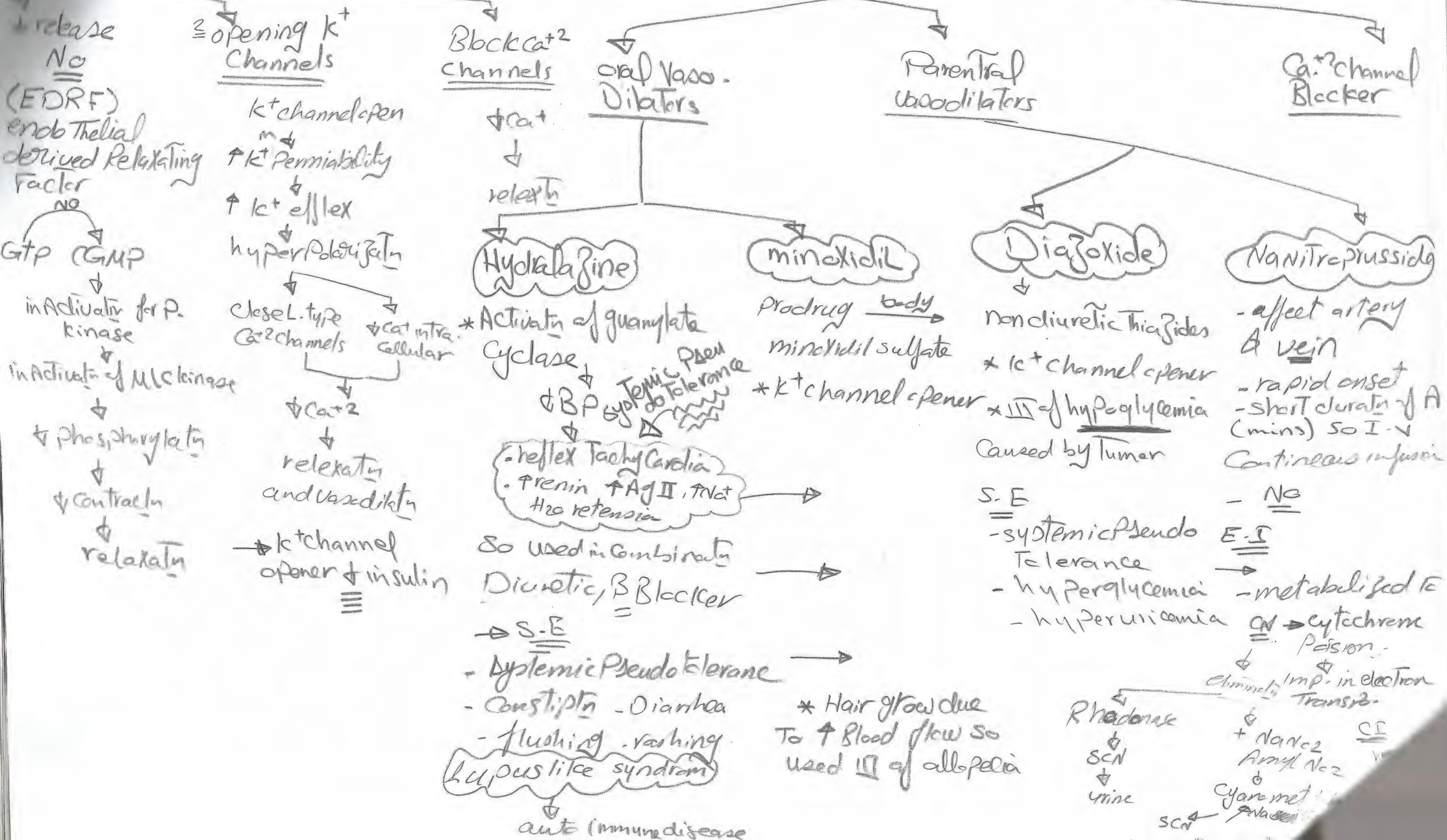


# 3 Vaso Dilators $\rightarrow$ directly Acting in smooth muscle of RVs not autonomic.

mechanism

Types

all affect arteries only except Na Nitro-P.





مَن يعرف يقول أنا كده خلتنا ايش؟  
أقول أنا كالعاده...

أنا خلتنا؟

- 1- Sympatholytics.
- 2- Diuretics

يا شوف ثالث نوع وهو:

### ③ Vaso Dilators

أنا عرفنا ان من اهم اسباب ال hypertension هو ال  
vasoconstriction (زى طلبة كطينا) ← يبقى لما اعمل vasodilation  
← علاج ال hypertension ← بسيطة عين.

\* Vasodilators act by dilating blood vessels by  
acting directly on smooth muscle cells through  
Non Autonomic →

خلى بالك أوى ← ده مالوش  
علاقة بال Autonomic Nervous Sys. ← دهمة أوى

\* طب هو هيجل Vasodilation ازاي؟

- \* ③ major mechanisms are utilized by direct  
Vasodilators :
- 1- Release of nitric acid
  - 2- Opening of K channels
  - 3- blockade of Ca channels.

یعنی ایہ بتاؤ؟

تھلوا نفہم کف mechanism جن دول :

# 1 Release of Nitric oxide :

بعد ایہ اخیلا دہ؟

Endothelial Derived : هو لیہ اسم تان کمان :

Relaxing Factor (EDRF)

stimulate Guanylate cyclase ← nitric oxide

GTP → cGMP

inactivation of certain Protein kinases

↓ Phosphorylation of Myosin light chain kinase (MLCK) (P)

inactive

Prevent phosphorylation of MLC

Prevent Contraction

Relaxation



لو فاكيرين ← احنا كنا قلنا في المحاضرة الخامسة ان ال contraction  
 يتحصل عن طريق ال activation بتاع MLCK اللى  
 بيحل phosphorylation ال HLC وخليه active (MLC-P)  
 وده المسئول عن ال contraction

انها من الاول بيجل inactivation ال MLCK ودهميش  
 activation ال HLC ← دهميش contraction  
 في relaxation .

بس كده ٥٥٥٥٥

تاذ mechanism

## 2 Opening of Potassium channels

ها فكر كم بسرعة كده بياية قلناها قبل كده ٥٥٥

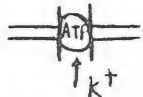
فاكيرين ال action Pot. ؟

لان ايه ال بيجل ؟

ال  $Na^+$  يدخل حبة كد ما يوصل ل  $-70\text{ mV}$  وبيين ال  $Na^+$  channels  
 تفتح وال  $Na^+$  بيخل كثير ← depolarization ← contraction  
 وبيين ال  $K^+$  channels تفتح ويطلع ال  $K^+$  بو علشان بيجل

repolarization ← افكرتوا ؟

\* طيب ال  $K^+$  channel بيتفتح عامله كده ←

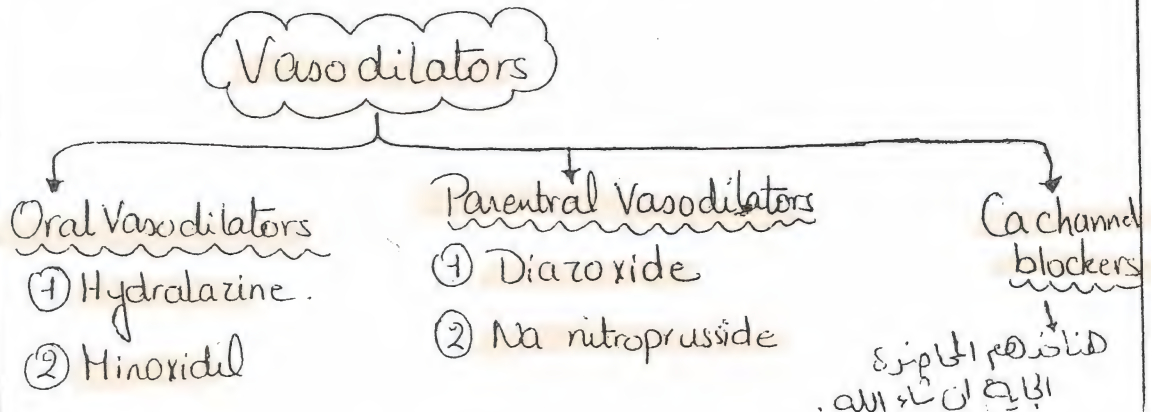


يعني بيتفتح دايمًا في ATP ساره ال channel فال  $K^+$  مش  
 (يعني) يطلع غير لما يوصل depolarization علشان يضبط الدنيا .

لكن الادوية التي يتغل  $K^+$  channel opening ← بتسهيل الـ ATP  
 دي ← فبيبقى الطريق مفتوح قدام الـ  $K^+$  علشان يطرح به من  
 غير action Potential ولا حاجة ←  $K^+$  efflux  
 ← دبت ده اسمه ايه؟! ← hyperpolarization  
 ← يبقى مش هيحصل depolarization ← الـ  $Ca^{+2}$  جوه الخلية هيقل ←  
 مش هيحصل contraction ← Relaxation ← hypertension  
 \* في رسمة الكورة رسمتها على دي ← في الصيغة الجاية ← بيها على  
 آخر mechanism هو

### 3 Blockade of Calcium Channels

بيبقى الـ  $Ca^{+2}$  مش هيخل جوه الخلية ولو ده المسؤول  
 عن الـ contraction ← Relaxation ← بين لوفاكرين من المقامرة الخلية  
 الـ كيشنل بين على الـ L-type channels ← مالوش دعوة بالـ T-type  
 \* كل الـ Vasodilators بيشتغلوا بواحدة من الـ mechanisms  
 دي ← مفيش غيرها  
 نطالوا بقى نشوف تقسيم الـ vasodilators والادوية بتاعتها  
 ونشوف كل دواء بيشتغل بأيه mechanism من دول :





## K channel Opener

↑ membrane  $K^+$  permeability with  $K^+$  extrusion from the cell.

Vascular Smooth muscle hyperpolarization

Closure of L-type  
Voltage dependant  
 $Ca^{+2}$  channels

مغلق شدن کانال های  $Ca^{+2}$  وابسته به ولتاژ

↓ of intracellular  
 $Ca^{+2}$  release

ولا می تونه الی stored جوا

∞ Reduced free intracellular  $Ca^{+2}$

Quiescence & protection  
of cell against  
hypoxia

مغروقتن الی

Vasodilation

ده الی یوسا احتیاجا

\* الی K channel openers دول ممکن شتغلوا علی الی heart, blood vessels

شتغل vasodilators و ممکن شتغل علی الی pancreas ← یقل

الی insulin ← شاعان بیستغتم فی الناس الی عندهم الی insulin

علی لوی سبب مثلاً pancreatic tumor علته یقلل الی insulin

\* ملاحظة بن موهبة جأ جأ جأ ← تحطها في دوائك  
 ← وتقل عليها

\* All Vasodilators cause Vasodilation of Arteries only. EXCEPT Na Nitroprusside Cause Vasodilation of both Arteries & Veins.

يلد بينا شوف اول class من ال Vasodilators :

1 Oral Vasodilators

1 Hydralazine

Mechanism of Action  
 Side effects.

1 Mechanism of Action :

\* It acts directly on arteriolar smooth muscle to induce relaxation with little or no effect on veins.  
 افكر على طول البرواز الى شوف ده ..

\* بحت هيستولوجي mechanism

\* cellular mechanism involves activation of guanylate cyclase → accumulation of cGMP.

يعني نفس ال mechanism بتاع ال nitric oxide



guanylate cyclase ← nitric oxide  
converts GTP → cGMP

ہیں اسنا کہنا قلنا ان لدا ار B.P. بقیل ← دیکھیں کدہ

① send impulses to CAC ← baroreceptors JJ

↓

↑ Heart rate & contractility (reflex tachycardia)

② ↑ renin secretion from kidney  $\rightarrow$  ↑ Ang II  $\rightarrow$  ↑ BP.

③ ↑  $\text{Na}^+$  &  $\text{H}_2\text{O}$  retention.

→ (i) actions

tend to reverse the antihypertensive action of the drug (Systemic pseudotolerance)

• Hydralazine is used usually in combination with a diuretic blocker (usually  $\beta$ -blocker) & a diuretic

tachycardia ۱۱  $\frac{100}{\text{min}}$  white

وَيُقَالُ الْوَقْتُ يُقَالُ الـ renin

Na<sup>+</sup> & H<sub>2</sub>O retention. وبقا

على نقل الـ  $Na^+ \& H_2O$

reabsorption.

[2] Side Effects :

vasodilator jaw air

① It produces unacceptable headache

② tachycardia

③ Marked  $\text{Na}^+$  &  $\text{H}_2\text{O}$  retention

دول المهمين أوى ٥٥٥

- \* Other side effects include :
  - diarrhoea
  - constipation
  - nasal congestion.
  - flushing & rashing

\* A lupus-like syndrome may occur.

التي هي "الذئبة" ← autoimmune disease ← مرض مناعة ذاتية.  
يحدث في بعض الحالات ← مرض يصعب داءياً.

2 Minoxidil { Mechanism of action.  
side effects.

It is Prodrug

#### [1] Mechanism of Action :

- \* Minoxidil is extremely efficacious → ∴ used for severe hypertension.
  - \* It is a prodrug → converted in body to its metabolite → Minoxidil sulfate (active form).
  - \* Mechanism : →  $K^+$  channel opener. → hyperpolarizes and relaxes vascular smooth muscles.
- من الصعب فهمه side effects من الـ  $K^+$  channel opener
- ∴ It is almost used with  $\beta$ . blocker and a loop diuretic.



## [2] Side Effects:

1. Headache.
2. Tachycardia.
3. Orthostatic hypotension.
4. marked  $\text{Na}^+$  &  $\text{H}_2\text{O}$  retention

(Systemic pseudotolerance)

→ 5. Hair growth occurs in most patients after few weeks → because of regional ↑ in cutaneous blood flow.

ساعات بیستونوا ال side effect ده کمیزه لعلج الصلح

Topical form of minoxidil is currently available as a treatment of alopecia (صلح)

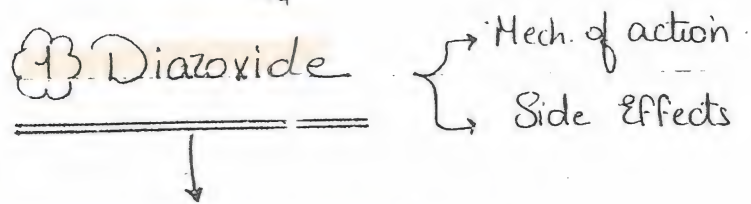
بس ما ینعش بیستونوا الکی سبهم کبیر ← علان لو صلح  
absorption و دخل ال circulation ← هیقل الصلح ولو الانسان  
ده امله فیلح واملی ← هیقل قبل ما یلعل شعر ۵۵۵ hehe

\* که خلصا ال Oral Vasodilators و حذا دوايين ، تان نوع:

## [2] Parental Vasodilators

- (1) Diazoxide
- (2) Na nitroprusside

ال \* ال parental دل باستخدم 3 ال emergency only very potent



\* It is non diuretic thiazide

thiazides دیورتیک میباشند اما Diazoxide دیورتیک نیست

## [1] Mechanism of Action:

\* Diazoxide opens  $K^+$  channels → thus hyperpolarizing and relaxing smooth muscle cells.

\* This drug also reduces insulin release → so can be used to treat hypoglycemia caused by an insulin producing tumor.

insulin producing tumor → insulin release → hypoglycemia → Diazoxide → insulin release → glucose ↑

insulin release → hypoglycemia → Diazoxide → insulin release → glucose ↑

insulin release → hypoglycemia → Diazoxide → insulin release → glucose ↑

insulin release → hypoglycemia → Diazoxide → insulin release → glucose ↑

insulin release → hypoglycemia → Diazoxide → insulin release → glucose ↑

## [2] Side effects:

- ① Tachycardia
- ②  $Na^+ & H_2O$  retention.
- ③ Hyperglycemia
- ④ Hypouricemia

↓  
و غرضاً این است



## ② Na Nitroprusside

Mechanism of Action  
Side Effects.

### ① Mechanism of action :

\* Na nitroprusside produces both arteriolar and venous dilation → البرواز

\* The Vasodilatory mechanism : (Similar to that of organic nitrates)  
includes : - enzymatic degradation to form nitric oxide.



Guanylate cyclase dependant vasodilation:

\* Nitroprusside is a short acting drug (short duration of action - few mins) → ∞ must be infused continuously.

\* It has a rapid onset of action, v. effective, acceptable toxicity that can be monitored  
∞ has become a common choice in the treatment of most life threatening hypertensive emergencies.

لان هيسنقل بسرعة اوى ← هاتق المريض

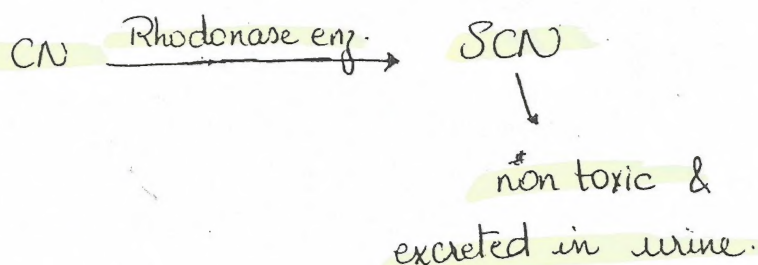
## 2 Side Effects :

- hypotension (most frequent adverse effect)
- nausea      - vomiting
- headache      - sweating
- restlessness      - chest pain
- confusion      - palpitation (reflex tachycardia due to ↓ BP)

\* Cyanide ions, which are potent cytochrome poisons, are metabolic byproduct of nitroprusside metabolism.

المسؤول عن نقل الإلكترونات في النظام التنفسي ←  $CN^-$  ← نبتة ← nitroprusside  
 responsible for electron transport في النظام التنفسي ←  $CN^-$  ← نبتة  
 ←  $CN^-$  ← نبتة ←  $SCN^-$  ← نبتة

Under usual circumstances →  $CN^-$  ions are inactivated by Rhodanase enzyme which converts  $CN^-$  to thiocyanate ( $SCN^-$ ) → which is excreted in urine.



∞ Contraindicated in patients with renal Failure



- 37 -

يبقى قبل ما ادنى المريض ال Na nitroprusside لازم انا ذكر  
ان ال kidney شغالة كويس. او في حال تاف

we can give amyl nitrite or NaNO2

They convert part of Hemoglobin (only 20%)

→ MetHemoglobin

captures the  $CN^-$  ions.

Cyano met Hemoglobin

give him Na thiosulfate

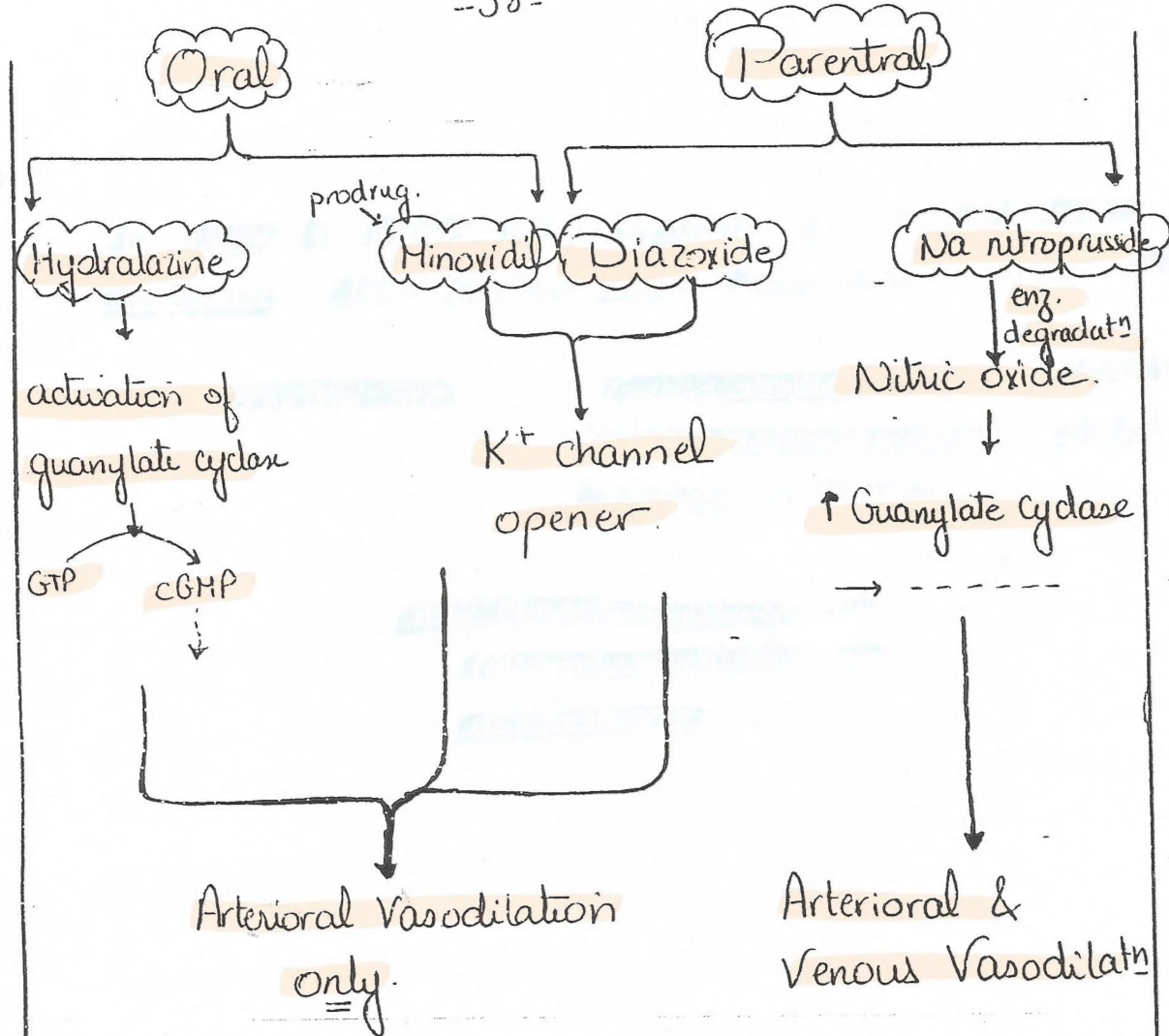
produces  $SCN^-$

Excreted in urine.

\* اخنا كه خلعنا المخاضرة ٥٥٥ انا بس عايز احصلكم  
سيرة كه الادوية الى اخذناها ، كل واحد بيشتغل بانه  
mechanism علشان يبقى سهل تفكروها وانا عارفة انكم هتفكروا  
السبح بتاعهم بعد كه ٥٥٥  
اخنا اخذنا ٤ ادوية  
2 oral  
2 parential

معلى هكتبهم في صفحة جديدة علشان يتقوا قمتا بعض





\* خلاص كده ۰۰ المعانير معلوماتي مش كثير اوى ولا  
 موجه ۰۰۰ هي بس كبيره علشان بنحاول نكتبلكم كل كلمه قائلها  
 السكوره لان بمرحله شرحها تحفة ۰۰۰ حاولوا تحفروا  
 المعانير ۰۰۰ هتوفرلكم وقت كثير جداً في المذاكرة ۰۰۰  
 \* بجد محتاجين نهلونا كثير اوى اوى - علشان احنا  
 بجد مش لاحقين نذاكر خالص - خالص ۰۰۰

PLZZZ ۰۰۰ Pray 4 us a lot.

Urs : Dr/P.S.

Dr/K.A.